



Intelligent Personalized Drug Delivery Platform: Practice and Application

智能化个性化给药平台的实践应用

复旦大学附属华山医院
黄虹

huanghong@huashan.org.cn



复旦大学 · 中国红十字会
华山医院

提纲



个体化精准给药开展的背景



群体药代动力学建模



个体参数计算及临床应用



个体化精准给药应用的展望

1

个体化精准给药开展的背景

背景以及国内外的的发展

精准医学的定义

- 美国医学界在2011年首次提出了“精准医学”的概念，2015年1月20日，奥巴马又在美国国情咨文中提出“精准医学计划”，希望精准医学可以引领一个医学新时代。



Traditionally, doctors used:
Family history/ 家族史
Socioeconomic circumstances
/社会经济因素
Environmental factors/环境因素

Now:
genomic/genetic testing 基因组学
proteomic profiling 蛋白质组学
Metabolomics analysis (study
metabolites) 代谢组学

"Precision Medicine" vs "Personalized Medicine"

美国国家科学院下属的国家研究委员会定义：

“根据每一位患者的特点调整医学治疗措施。但并不意味着为每一位患者生产独特的药物或医疗设备，而是指能够根据患者的特定疾病易感性不同、所患疾病生物学基础和预后不同，以及对某种特定治疗的反应不同，而将患者分为不同亚群。”

个体化医疗的定义与精准医学几乎完全吻合。

临床药理学中的个体化医疗

“个体化精准给药”是目前临床提高药物疗效，减少不良反应和药物毒副作用形成共识的核心方法，已经形成完整的理论体系和技术模型，是目前“精准医学”的关键技术之一。

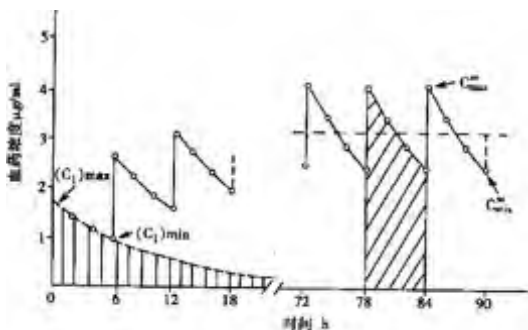
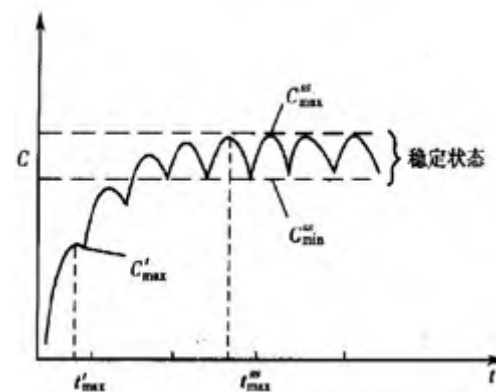
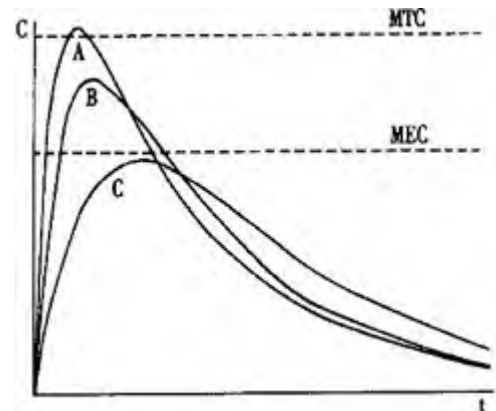
内容

- 群体药代动力学
 - 群体药代动力学模型
 - 信息汇总(给药方案、药时曲线)
- 个体化预测
 - 相关因素的定义
 - 贝叶斯个体参数估计
 - 信息汇总(给药方案、药时曲线)

“Personalized medicine is an evolution, not a revolution.”

—— Lesko LJ, Schmidt S (2012)

个体化精准给药



趋势:

- 个体化精准给药，以适当的时间以最适宜的方式和剂量给适合的患者以最恰当的药物，使药物在产生最大治疗效益时减少或避免药物不良反应的发生。
- 以治疗药物血药浓度监测（TDM）为主要内容，运用药代动力学理论制定个体化合理用药方案已经被临床医生广泛接受和采用。
- TDM在欧美发达国家已经成为临床化学实验室的常规工作，并有相应的软件辅助计算和预测给药方案，但是这些计算模型都针对国人进行参数设计，无法有效指导临床给药工作。
- 我国从80年代开始开展这项工作，目前开展的单位都是在国外软件NONMEM上输入国人参数模型，计算给药方案。

个体化因素:

- 药物的推荐剂量是群体平均剂量，只有少数药物使用推荐剂量能获得满意效应。
- 临床药物反应个体差异主要表现为药物治疗无效和严重的药物不良反应。
- 研究显示仅有30%-60%的患者药物治疗有效；5%-7%住院患者发生过严重的药物不良反应，导致平均支援时间延长2天左右。
- 用药个体化差异因素包括生理、病理、遗传和环境因素以及因素的相互作用。

个体化精准给药影响因素

生理因素

包括患者身高、体重、性别、年龄等

病理因素

包括有无合并症、器官功能、病程

环境因素

包括患者食用食物种类，有无吸烟和合并用药

基因组学

发现患者遗传结构、种族对药物个体反应差异影响显著

1

身高

2

体重

3

年龄

老人/儿童/新生儿

4

合并疾病

5

基因型

(20-95%)

6

环境因素

吸烟、饮食

7

疾病进程

8

性别

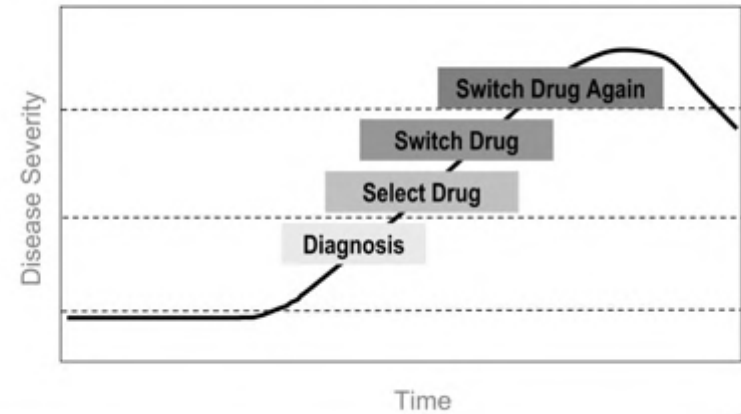
个体化精准给药的目标

- 根据预测个体的血药浓度，反馈给临床用药建议。
- 依从性判断，根据患者的依从性调整给药方案。

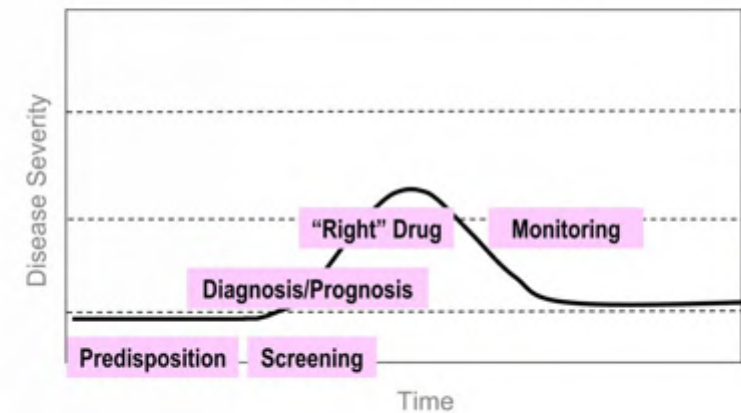
适用药物：

- 治疗性：药物的有效血浓度范围狭窄、同一剂量可能出现较大的血药浓度差异的药物、具有非线性药代动力学特性的药物、肝肾功能病人用药等情况
- 心血管系统药物、抗感染药物、抗肿瘤药物及免疫调节剂、神经系统药物、呼吸系统药物等
- 慢性病的长期使用药物：
 - 如糖尿病，根据药物和血糖代谢的关系进行血糖预测

Reactive Medical Care

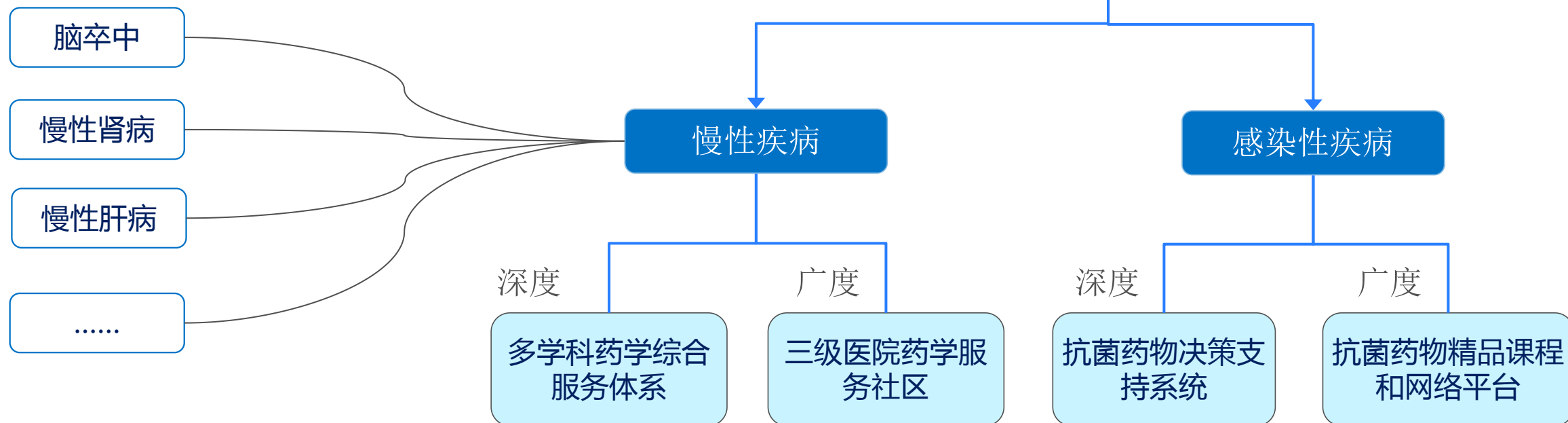


Efficient Medical Care



华山医院临床药学服务体系

依托华山医院的国家重点医学专科：**神经病学、感染病学、肾脏病学**等，以及华山医院医联体、复旦大学药学院和上海市药事质控中心、围绕合理用药，探索建立新型的多学科诊疗模式，构建临床药学服务的优质平台。从**慢性疾病**和**感染性疾病**两个方向，提高药师参与的广度和深度，实现时间和空间上的全面覆盖。



项目团队

华山药师团队

焦正

博士，主任药师，硕士生导师
美国临床药理学和治疗学会和
美国临床药理学协会会员

现任复旦大学附属华山医院药
剂科主任助理，华山医院临床
药师团队十余人参与个性化给
药研究

协作医院团队

近百家医院药师团队参与个体
化给药软件的数据提供、公式
分析与临床使用

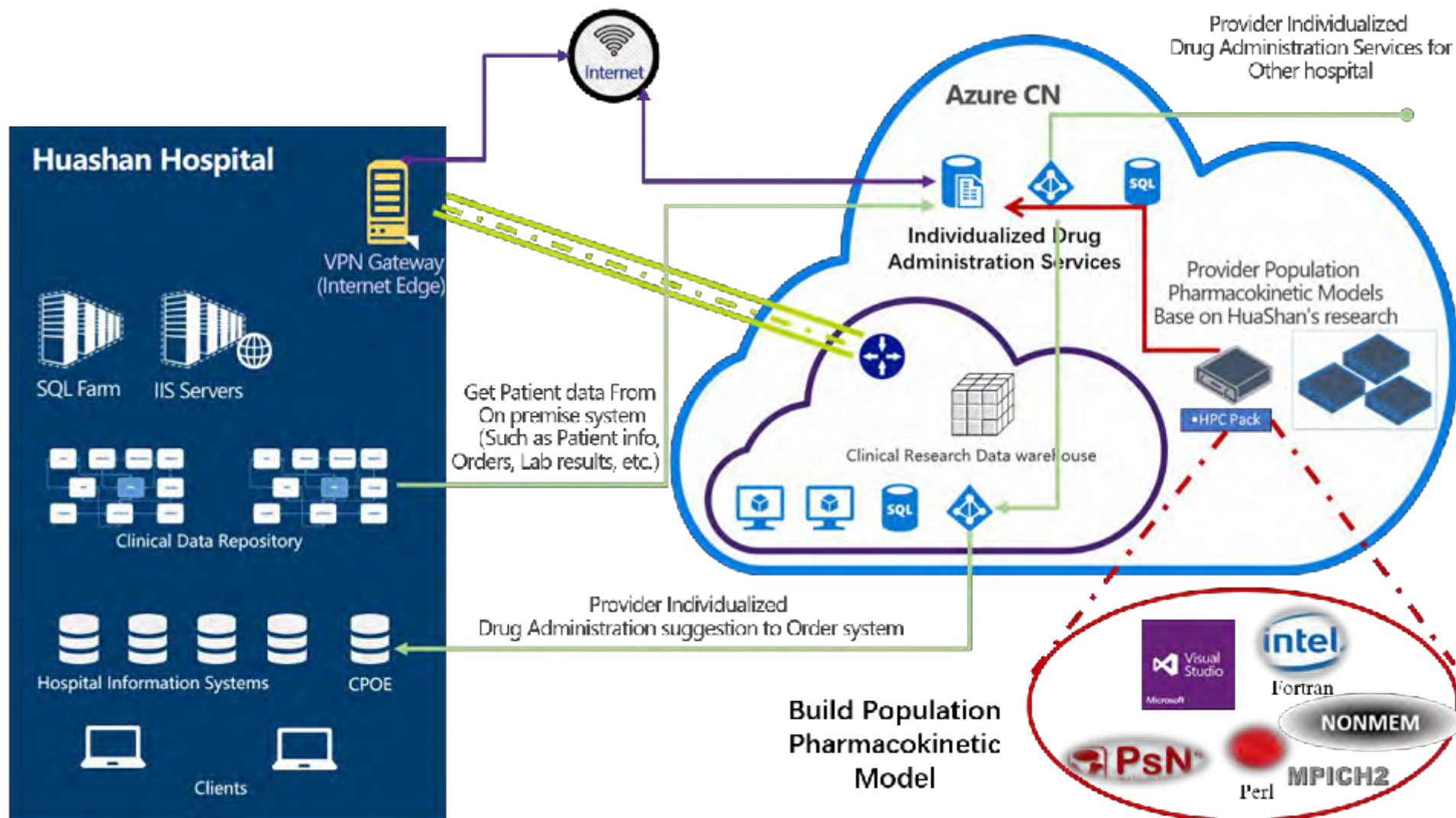
软件团队

医院信息中心
合作厂商

由医院信息中心组织协调，微
软及其合作伙伴医利捷公司承
担实施建设

临床数据群体性分析
个性化给药计算软件
临床给药助手

系统架构



个体化精准给药

- 通过Site-Site的VPN连接，部署在云端的服务可以从临床CDR获得病人的相关信息，以及计算参数
- 利用群代动力学公式以及病人信息和实测的血药浓度值进行贝叶斯运算，得到个体化的参数
- 利用个体化参数和药代动力学公式计算得到预测的个体血药浓度值
- 将结果返回到医嘱客户端

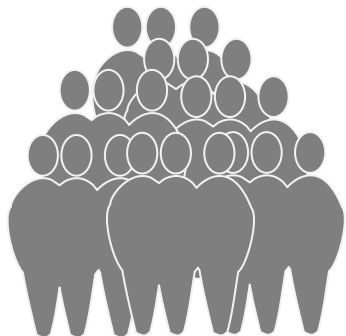
智能化个性化给药平台

1

群体药代动力学建模



初始给药方案



血药浓度数据

群体数据库

群体药动学参数估算程序处理数据

建立特定药物的群体药动学模型

特定药物对个体患者的初始剂量

2

Bayesian算法计算个体参数



个体化精准给药方案



临床数据

血药浓度数据

Bayesian进行参数估算

个体药动学参数

设计患者个体给药方案

2

群体药代动力学建模

建模工具、架构、方法和内容

群体药动学 Population Pharmacokinetics

群体药动学是考察群体的药动学特征

不仅包括群体的典型值

更着重于研究群体中药动学变异的来源和大小

研究对象多为目标人群（可以有不同特征的目标群体）

考虑变异，用贝叶斯算法可以更加精确地估计个体参数

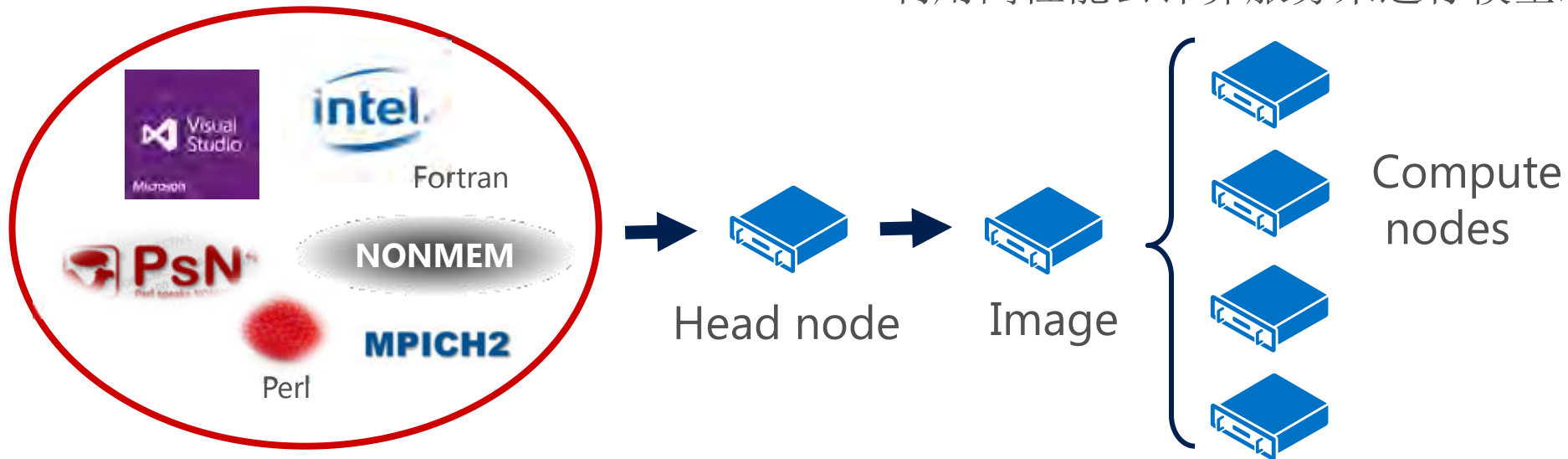
建模(NOMEM)

建模:

- 建立PK/PD/PG/疾病等的数学模型
- 描述 人——药物——疾病的关系
- 定量考察影响因素（变异的来源和大小）
- 通过仿真进行预测、决策等

计算:

- 由于定量药理中采用的数学模型一般均较为复杂，多为非线性混合效应模型，参数众多，需求解大量的微分方程；
- 同时，在上述过程中牵涉大样本患者的生理、病理、用药和药理效应等数据，因此计算量大；
- 利用高性能云计算服务来进行模型运算。



群代模型建立

1、多中心协作收集样本数据(临床数据+血药监测数据)

多中心协作、前瞻性研究

• 病例数	男(M)	女(F)	样本
卡马西平	240	156	464
丙戊酸钠	114	85	247

• 多中心临床研究

- 上海：华山医院、长征医院、儿科医院
- 北京：天坛医院
- 南京：脑科医院

临床常规监测数据

2、构建群体药代模型，以预测初始剂量

卡马西平PPK模型

$$CL/F = 0.0623 \times (\text{日剂量})^{0.406} \times (\text{体重})^{0.315} \\ \times 1.42 \text{ (如合用 苯妥英)} \\ \times 1.12 \text{ (如合用 苯巴比妥)} \\ \times 1.22 \text{ (如合用 丙戊酸且日剂量 } > 18\text{mg/Kg)} \\ \times 0.855 \text{ (如年龄 } > 65)$$

$$V/F = 1.28 \times \text{体重}$$

$$K_a = 1.2$$

其他因素

性别、制剂、合并用药（托吡酯、氯硝西洋）

3

个体参数计算及临床应用

功能、架构、应用

现有个体化给药软件存在的问题(以JPKD为例)

优点

- 免费
- 操作简便、易用
- 单个采样浓度的MAPB计算
- 稳态浓度的计算
- 可调整PK参数和公式
- 可计算常见治疗药物

缺陷

- 无法估算初始剂量
- 无法估算负荷剂量
- 无法多浓度的MAPB计算
- 无法计算任意时间点的浓度
- 无法绘制药时曲线
- 内嵌模型多为西方人群

个体化精准给药辅助工具

治疗药物监测



群体公式计算.个体血药浓度预测.方案建议

1 病人管理 和临床信息集成， 生成和管理需要 监控的病人列表。	2 先验模拟 根据群体公式 来进行初始化 给药计算。	3 个体参数估计 根据群体公式 所需的变量， 进行个体变量 的预测。	4 负荷剂量 首次给药使用 大剂量，使病 人快速达到稳 态血药浓度。	5 自定义输入 支持非常规的给 药间隔和剂量， 更贴近复杂的实 际场景。	6 个体化精准 给药方案 根据初始的血药 浓度、目标的血 药浓度以及给药 频率，生成最后 的用药建议。
7 TDM报告 可以自动生成报 告，待药师审核 后，反馈给相关 的临床医生。	8 药时曲线绘 制 可以生成血药 浓度和时间的 关系曲线，提 供给高级用户 查看。	9 药物公式扩 展 药物和同一药 物下不同人群 的不同公式会 持续扩展。			



个体化精准给药 辅助工具

- ✓ 初始剂量的计算
 - ✓ 负荷剂量
- ✓ Bayes调整剂量
 - ✓ 多个采样点
 - ✓ 无须达稳态
- ✓ 高级自定义
 - ✓ 任意时间点
 - ✓ 计算公式

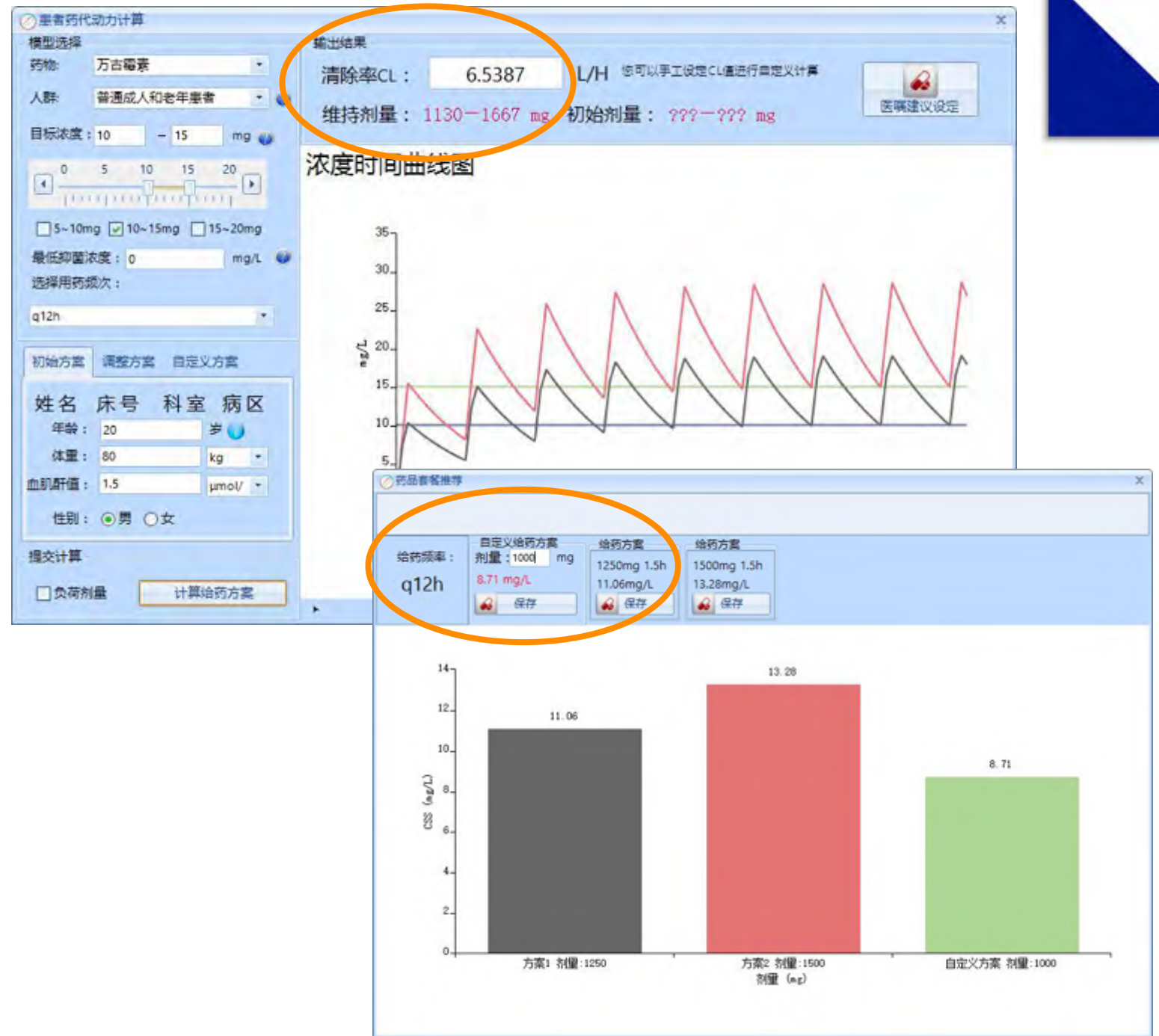




先验模拟

根据群体公式来进行计算。
预测分为：

- a. 根据血药浓度来计算剂量;
- b. 根据给药方案来计算血药浓度。





个体参数估计

根据群体公式所需的变量，
用2-3点的实际血药浓度反
馈来进行个体变量的预测。

用药数据录入

年龄: 10 岁 体重: 80 kg 性别: 男 女

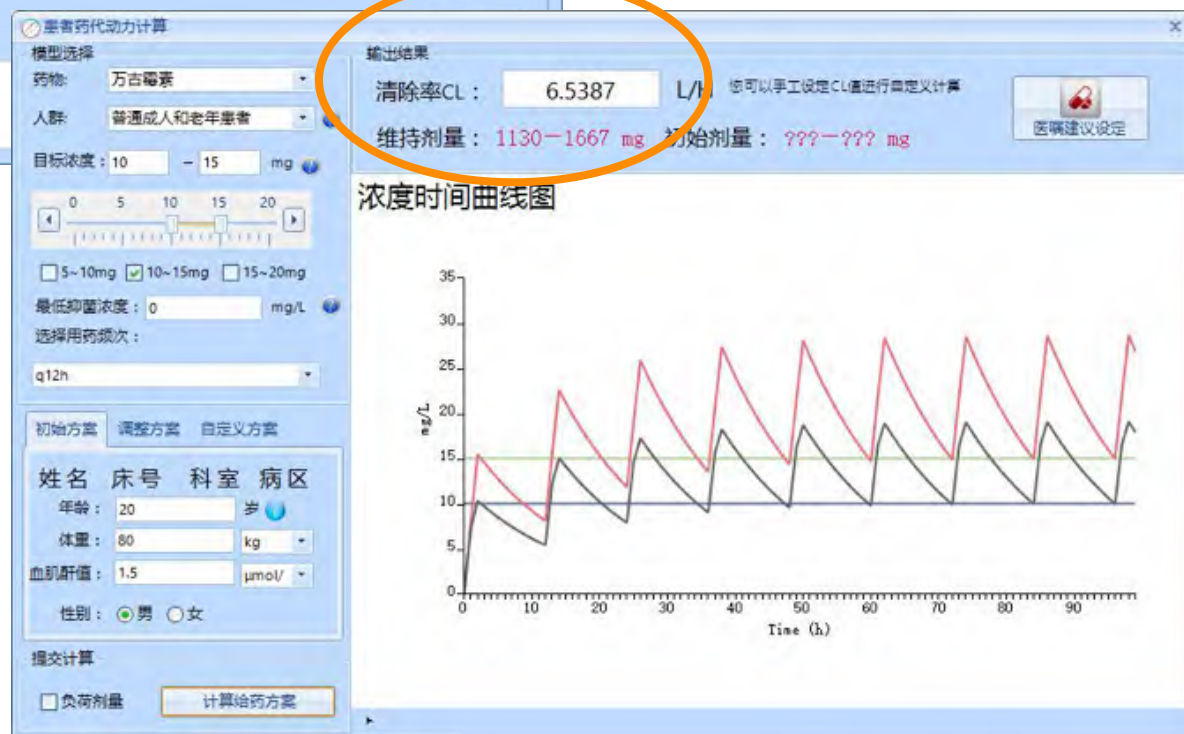
给药记录

ID	开始时间	结束时间	剂量(mg)	输注时间(h)	血清肌酐(umol/L)	操作
2016-09-02 10:13	2016-09-02 10:13		0	0	0	+ X G

血清浓度测定

ID	开始时间	结束时间	血清浓度(mg/L)	血清肌酐(umol/L)	操作
2016-09-02 10:13	2016-09-02 10:13		0	0	+ X G

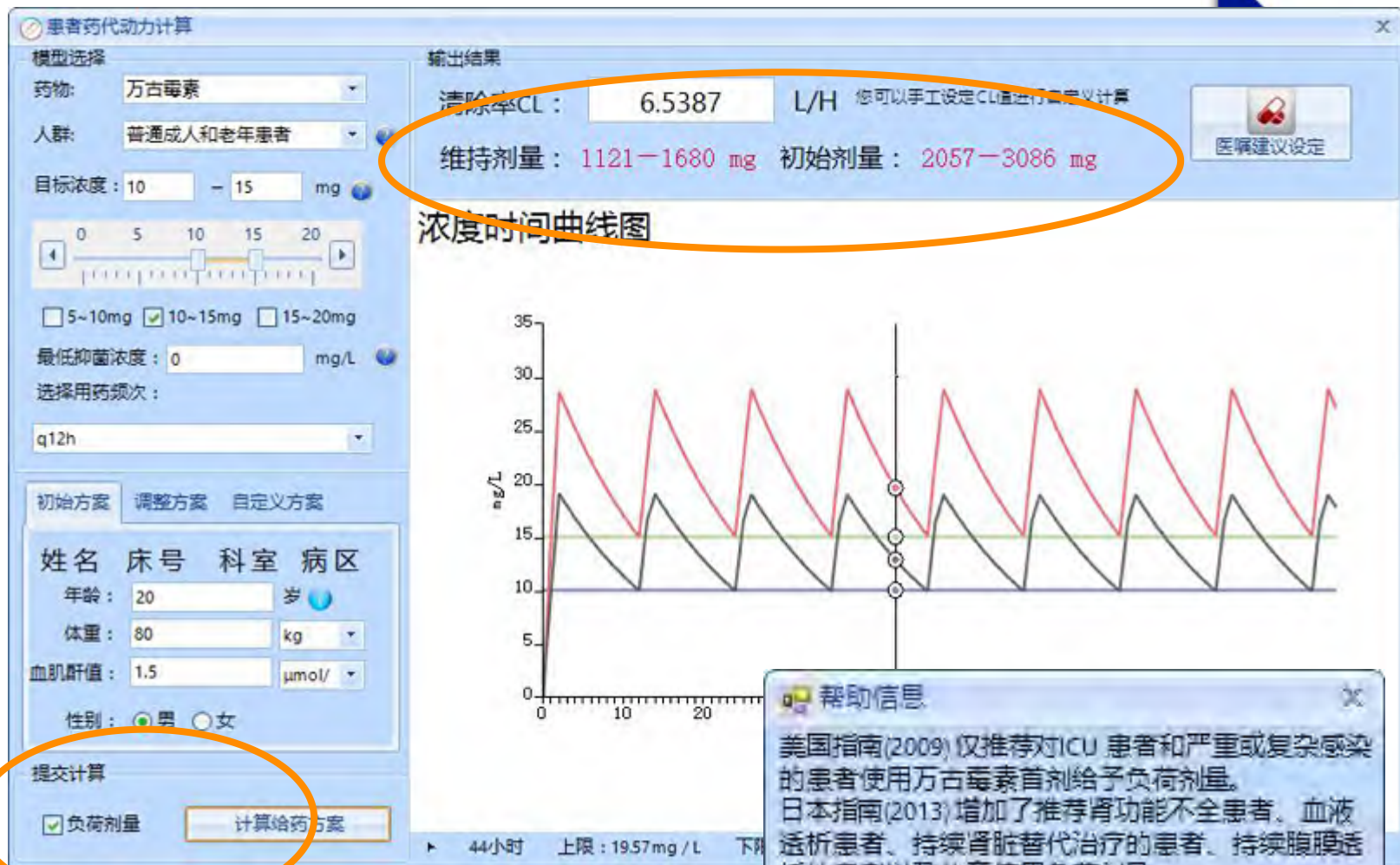
导入数据 导出数据





负荷剂量

首次给药使用大剂量，使病人快速达到稳态血药浓度。
负荷剂量和维持剂量分开计算。





自定义输入

支持非常规的给药间隔和剂量，更贴近复杂的实际场景。

历史数据预览

个体给药数据:

用药开始时间	用药结束时间	剂量(mg)	输注时间(h)	血清肌酐(umol/L)	血药浓度(mg/L)
2016/5/1 0:00:00	2016/5/1 1:00:00	1000	1	45.4	0
2016/5/1 9:40:00	2016/5/1 10:40:00	1000	1	45.4	0
2016/5/1 19:40:00	2016/5/1 20:40:00	1000	1	45.4	0
2016/5/2 6:00:00	2016/5/2 7:00:00	1000	1	45.4	0
2016/5/2 16:00:00	2016/5/2 17:00:00	0	1	45.4	2.6
2016/5/2 19:20:00	2016/5/2 20:20:00	1000	1	45.4	0
2016/5/3 6:00:00	2016/5/3 7:00:00	1000	1	45.4	0
2016/5/3 18:50:00	2016/5/3 19:50:00	0	1	35.2	1.5

患者药代动力学计算

模型选择

药物: 万古霉素

人群: 普通成人和老年患者

目标浓度: 10 - 15 mg

5~10mg 10~15mg 15~20mg

最低抑菌浓度: 0 mg/L

选择用药频次: q12h

初始方案 调整方案 自定义方案

开始时间	剂量(mg)	输注时间(h)	重置
2016-09-02 09:33	1000	1	
2016-09-02 21:33	1000	1	
2016-09-03 09:33	1500	1.5	
2016-09-03 21:33	1500	1.5	+

提交计算

负荷剂量 计算给药方案

输出结果

清除率CL: 6.5387 L/H 您可以手工设定CL值进行自定义计算

维持剂量: 1121-1680 mg 初始剂量: 2057-3086 mg

医嘱建议设定

浓度时间曲线图

30小时 单次计算浓度: 17.89mg/L

与临床电子医嘱系统的集成

万古霉素辅助用药工具

File Edit View Tools Help

您选择的药品是：**注射用盐酸万古霉素**

剂量设定方法： Bayesian计算 经验法 自定义

计算公式：

目标浓度： 10~15mg/L 15~20mg/L 自定义

使用复合剂量

给药方案

File Edit View Tools Help

患者清除率 (CL) : 12.80l/h

最佳给药方案：

- Q12H 谷浓度：10.42mg/L [详细报告](#)
首次给药量：1500mg 维持剂量：1000mg
- Q12H 谷浓度：13.12mg/L [详细报告](#)
首次给药量：1750mg 维持剂量：1250mg
- Q8H 谷浓度：12.12mg/L [详细报告](#)
首次给药量：1000mg 维持剂量：750mg
- Q6H 谷浓度：11.25mg/L [详细报告](#)
首次给药量：1000mg 维持剂量：500mg
- 自定义给药剂量
 mg 预计谷浓度：10.23

溶媒： ml

滴注时间： 小时

药学监控：

患者肾功能评分为：不稳定，建议进行：

每日1次血肌酐监测
 每日2次血肌酐监测

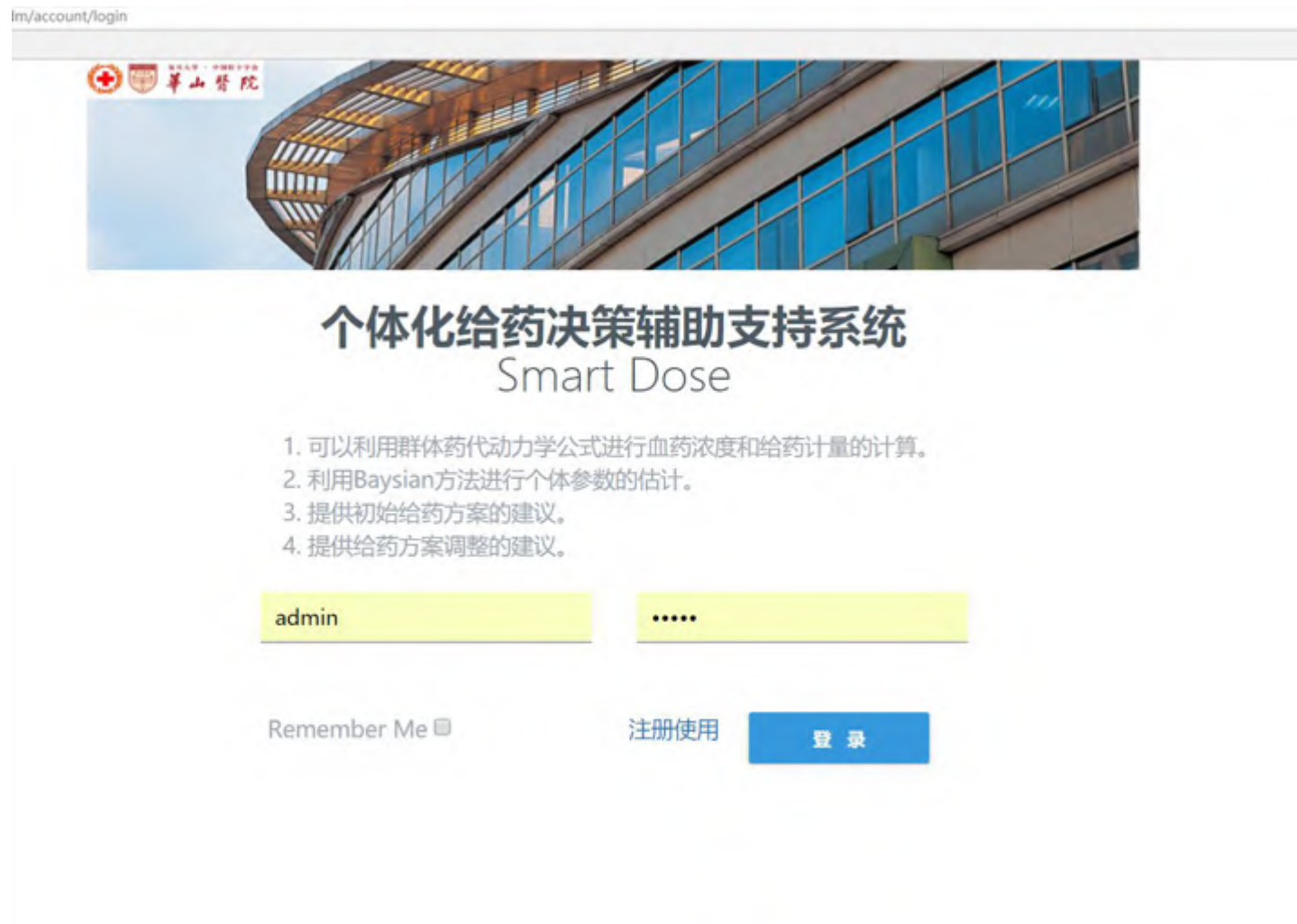
患者匹配TDM监测条件，建议进行：

每周1次TDM
第4、5剂前0.5h抽取血药样本
 不进行血药浓度
原因：

Web 版已经上线

基于互联网云平台，
可以供合作医院使用。

支持PC、平板等多种平台



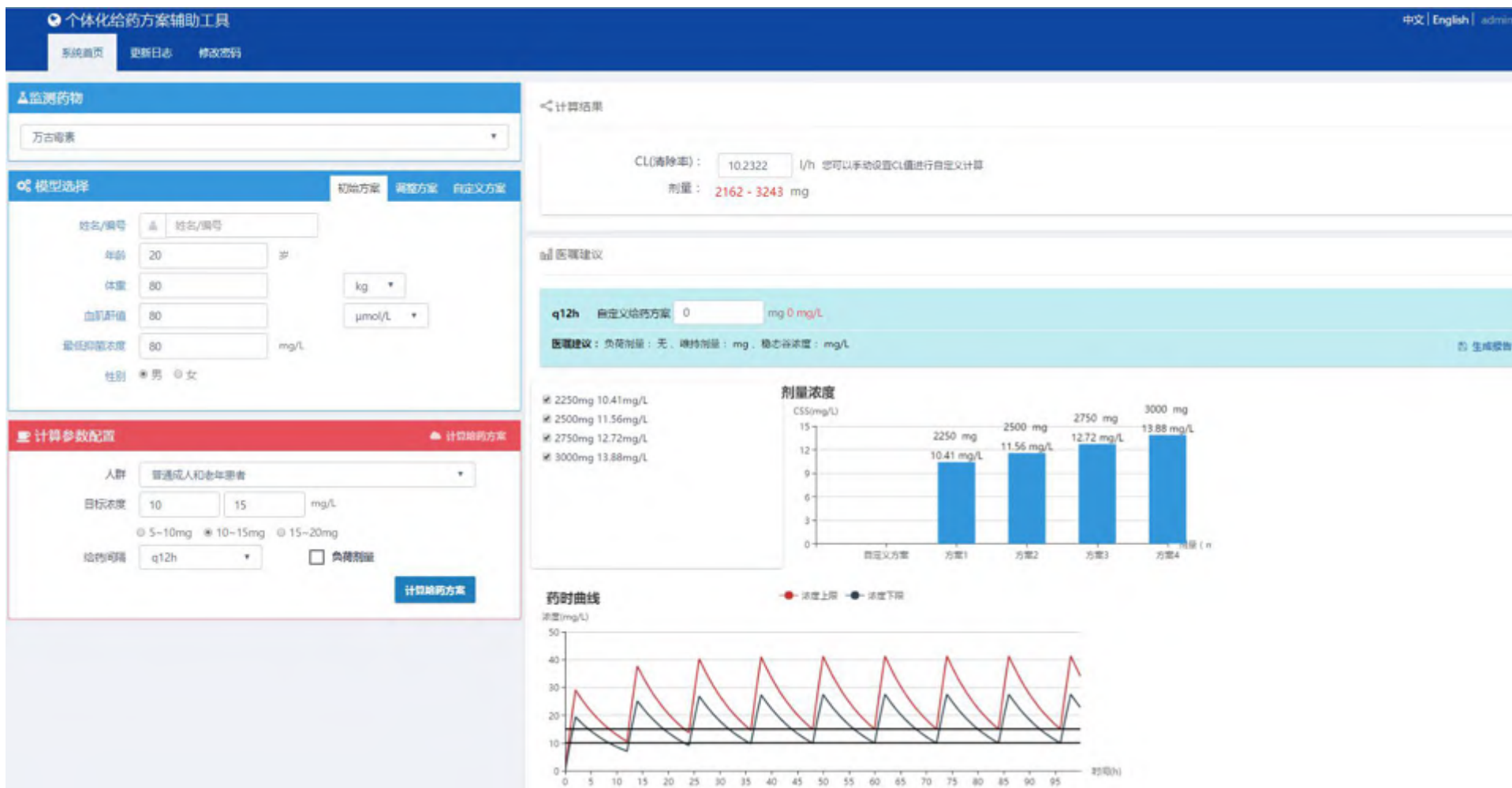
Web 版计算界面

推荐方案计算:

根据患者的清除率计算出安全的给药方案（稳态给药和负荷给药）

报告生成:

根据要是选择的给药方案生成给药报告（pdf）自动发送到临床医生。



自定义给药方案

支持自定义给药方案：

药师可自定义药品、给药剂量、给药时间，系统自动绘制出对应的药时曲线



自定义给药方案

个性化给药方案辅助工具

系统首页 更新日志 修改密码

监测药物

万古霉素

模型选择 初始方案 调整方案 自定义方案

开始时间	剂量(mg)	输注时间(h)	
2017/06/21 14:46	1500	1	x
2017/06/22 02:46	800	1	x
2017/06/22 14:46	900	1	x
2017/06/23 02:46	900	1	x

显示条目 1-4 共 4

导出数据

计算参数配置 计算给药方案

人群 普通成人和老年患者

目标浓度 10 15 mg/L

5~10mg 10~15mg 15~20mg

给药间隔 q12h 负荷剂量

计算给药方案

计算结果

CL(清除率): 12 l/h 您可以手动设置CL值进行自定义计算

医嘱建议

q12h 自定义给药方案 0 mg 0 mg/L

医嘱建议: 负荷剂量: 无、维持剂量: mg、稳态谷浓度: mg/L

药时曲线

浓度(mg/L)

时间(h)



生成药师曲线

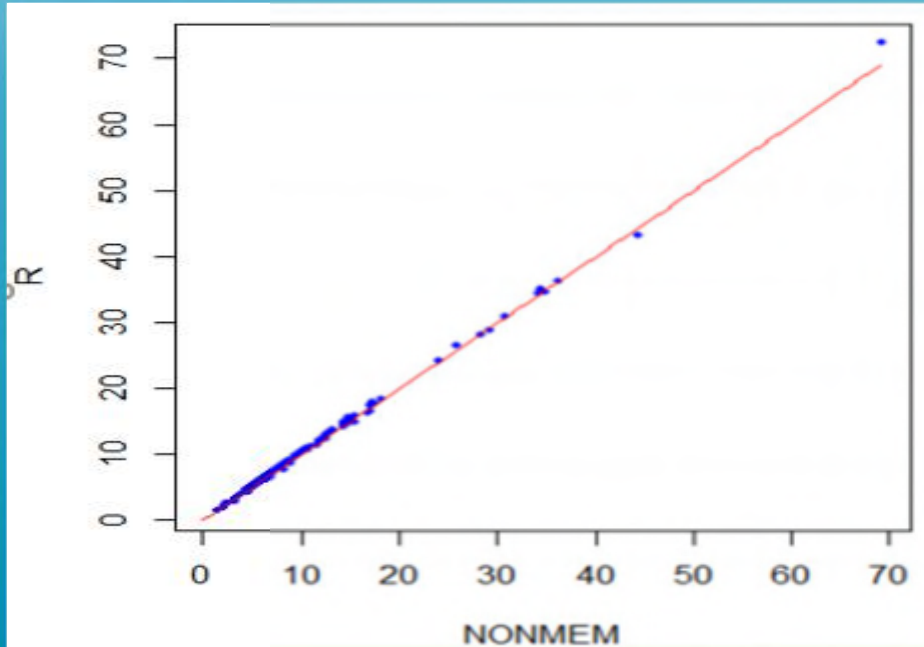
首批合作医院

安庆市立医院	暨南大学附属第一医院	苏州广济医院
安医大一附院	嘉定区中心医院	苏州市立医院
蚌埠医学院第一附属医院	江苏省人民医院	太仓中医医院
长沙市中心医院	解放军第175医院	天津市第五中心医院
成都市妇女儿童中心医院	解放军第八一医院	无锡第四人民医院（江南大学附属医院）
打浦桥社区卫生服务中心	昆明医科大学第一附属医院	无锡市第四人民医院
东莞市人民医院	昆医附一院	无锡市儿童医院
瑞金医院	临沂市第三人民医院	西安交通大学第二附属医院
甘肃省人民医院	南京鼓楼医院	厦门大学附属第一医院
广西医科大学第一附属医院	宁波市第一医院	厦门市第二医院
广州市妇女儿童医疗中心	山东大学	厦门市第三医院
贵州省人民医院	山西医科大学第二医院	厦门市妇幼保健院
杭州市第一人民医院	上海市黄浦区南京东路街道社区卫生服务中心	烟台毓璜顶医院
长征医院	上海市杨浦区中心医院	中国人民解放军第二〇二医院
黄山市人民医院	深圳市坪山区人民医院	中国医科大学附属盛京医院
吉林大学中日联谊医院	苏大附二院	中南大学湘雅二医院
福建省第一人民医院	苏大附一医院	中南大学湘雅三医院

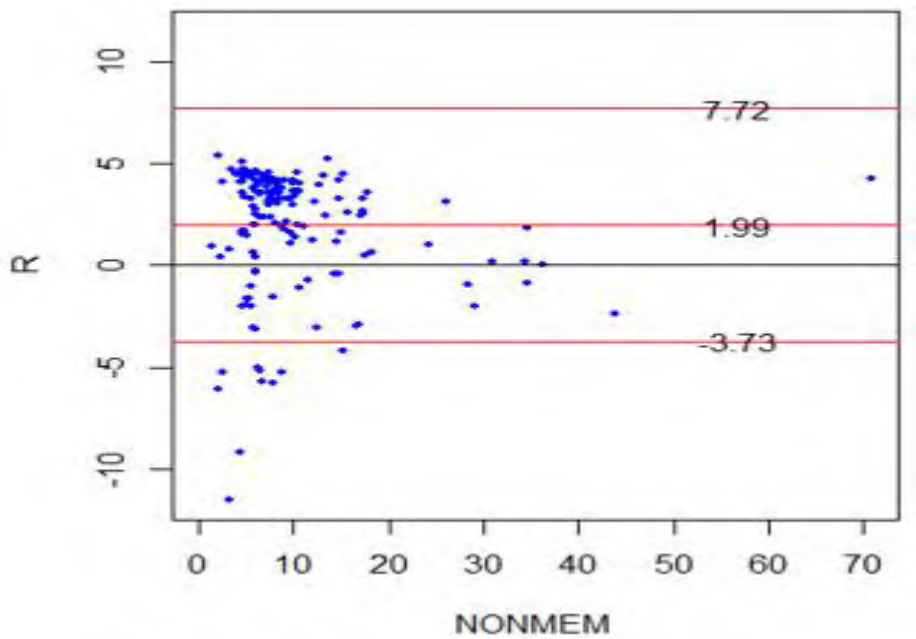
神经外科成人ICU患者MAPB个体预测值(IPRED)的比较

和NOMEM的误差在 $\pm 12\%$ 以内，算法基本一致。

IPRED



IPRED



个体化精准给药应用带来可能的改变

- 改进了TDM的工作流程，使得医生在用药的早期可以得到较为准确的个体血药浓度预测，可以及时调整用药方案
- 针对每个药物，制定了临床决策支持的决策树，帮助医生进行特定药物的临床决策支持
- 提供用药方案和血药浓度预测的药代动力学工具
- 每种药物根据不同的研究成果，集成多种计算公式（如：ICU病人、儿童、烧伤病人等）

4

应用的展望

大数据建模、功能规划

基于云平台的公式优化路径



应用展望

规划纳入的药物



免疫/抗肿瘤

他克莫司/环孢素

抗癫痫/精神

卡马西平

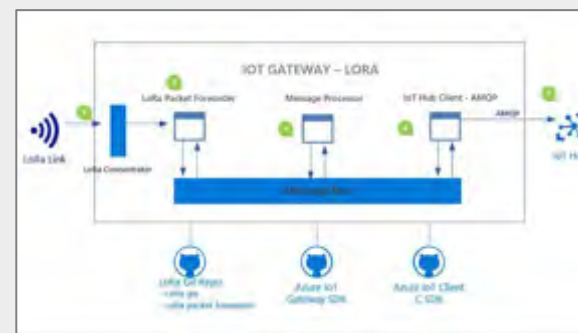
抗凝/心血管

华法令

抗生素/抗病毒

万古霉素/氨基糖苷类

功能的扩展



依从性判断

调整给药方案

晚服漏服补救

临床决策支持

和所有用药环节

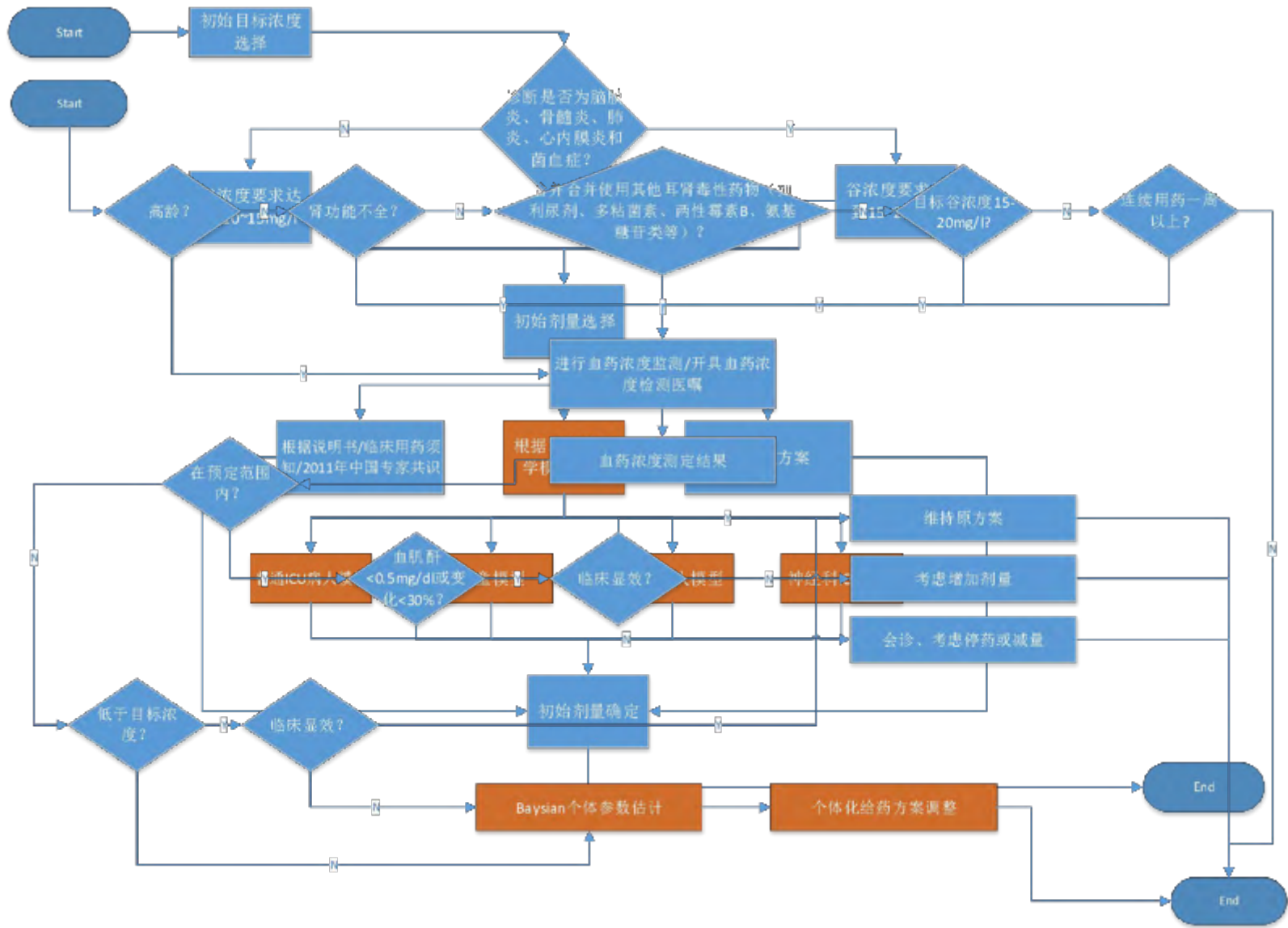
连接



结合临床决策支持模型

- 初始用药方案建议
- 个体化精准给药方案

初始给药方案 个体化精准给药方案



The End

Or is it just the beginning?...

谢 谢!

